

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1955

27

N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

COLLART, LÉON

Né le 6 Février 1927 à Neufchâteau/Aisne (AISNE)

Présentée et soutenue publiquement

1955

PHOTOALLERGIE A LA PORPHYRINE

DANS CERTAINS CAS DE LUCITE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur D E G O S

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS XIV^e

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

COLLART, LÉON

Né le 6 Février 1927 à Neuchâtel s/Aisne (AISNE)

Présentée et soutenue publiquement

1955

PHOTOALLERGIE A LA PORPHYRINE

DANS CERTAINS CAS DE LUCITE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur D E G O S

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS XIVe

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOIN, BENARD (H.), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET
 DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G.), LAUBRY,
 LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU,
 MOCQUET, MONDOR, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON

DOYEN

Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESSEUR

Jean VERNE

PROFESSEURS :

ANATOMIE		MM. CORDIER (G.)
ANATOMIE PATHOLOGIQUE		DELARUE (A.)
BACTERIOLOGIE		N ...
BIOLOGIE APPLIQUEE à l'EDUCATION		
PHYSIQUE ET AUX SPORTS		CHAILLEY-BERT (P.)
BIOLOGIE MEDICALE		VERNE (J.)
CANCEROLOGIE MEDICALE ET SOCIALE		N ...
CARCINOLOGIE		OBERLING (C.)
CHIMIE MEDICALE		JAYLE (M.F.)
	(Hôtel Dieu	BROCQ (P.)
	(Broussais	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
CLINIQUE CHIRURGICALE	(Salpêtrière	N ...
	(Cochin	QUENU (J.)
CLINIQUE CHIRURGICALE REPARATRICE ET		
HORTHOPEDIQUE		MERLE, D'AUBIGNE (R.)
CLINIQUE DE CARDIOLOGIE		MOUQUIN (M.)
CLINIQUE DE CHIRURGIE INFANTILE ET		
D'HORTHOPEDIE		FEVRE (M.)
CLINIQUE DE CHIRURGIE PLEURO-PULMONAIRE		MONOD (R.)
CLINIQUE DE LA TUBERCULOSE		BERNARD (E.)
CLINIQUE DE NEURO-CHIRURGIE		PETIT-DUTAILLIS (D.)
CLINIQUE DE PUERICULTURE		LELONG (M.)
CLINIQUE DES MALADIES ET SYPHILITQUES		DEGOS (R.)
CLINIQUE DES MALADIES DU SANG		CHEVALLIER (P.)
CLINIQUE DES MALADIES DU SYSTEME NERVEUX		ALAJOUANINE (T.)
CLINIQUE DES MALADIES DES ENFANTS		DEBRE (R.)
CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES		MOLLARET (P.)
CLINIQUE DES MALADIES MENTALES ET DE		
L'ENCEPHALE		DELAY (J.)
CLINIQUE GYNECOLOGIQUE		FUNCK-BRENTANO (P.)
	(Hôtel Dieu	N ...
	(Bichat	N ...
CLINIQUE MEDICALE	(Cochin	MOREAU (R.)
	(Broussais	DE GENNES (L.)

CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE	VELTER (E.)
CLINIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE	AUDIN (A.)
CLINIQUE PHYSIO-PATHOLOGIQUE DES PROBLEMES ALIMENTAIRES	RICHET (C.)
CLINIQUE PSYCHIATRIQUE INFANTILE	HEUVER (C.)
CLINIQUE RHUMATOLOGIQUE ET SOCIALE	COSTE (F.)
CLINIQUE STOMATOLOGIQUE	DECHAUME (M.)
CLINIQUE THERAPEUTIQUE CHIRURGICALE	SENEQUE (J.)
CLINIQUE THERAPEUTIQUE MEDICALE	LEMAIRE (A.)
CLINIQUE UROLOGIQUE	FEY (D.)
EMBRYOLOGIE	GIROUD (A.)
GENETIQUE MEDICALE	LAMY (M.)
HISTOIRE DE LA MEDECINE ET DE LA CHIRURGIE	N ...
HISTOLOGIE	N ...
HYGIENE ET CLINIQUE DE LA PREMIERE ENFANCE	CATHALA (J.)
HYGIENE ET MEDECINE PREVENTIVE	JOANNON (C.)
MEDECINE DU TRAVAIL	DESOLLE (H.)
MEDECINE LEGALE	PIEDELIEVRE (R.)
PARASITOLOGIE ET HISTOIRE NATURELLE MEDICALE	GALLIARD (H.)
PATHOLOGIE CHIRURGICALE	MENEGAUX (G.)
PATHOLOGIE EXOTIQUE	LAVIER (G.)
PATHOLOGIE EXPERIMENTALE ET COMPAREE	LEGRE (J.)
PATHOLOGIE HUMORALE ET IMMUNOLOGIE EXPERIMENTALE (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.P.)
PATHOLOGIE MEDICALE	DARIETY (M.)
PATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE GENERALE	GARCIN (J.)
PEDIATRIE SOCIALE	MARIE (J.)
PHARMACOLOGIE ET MATIERE MEDICALE	HAZARD (R.)
PHYSICO-CHIMIE MEDICALE (chaire à titre pers.)	DOGNON (A.)
PHYSIOLOGIE	BINET (L.)
PHYSIQUE MEDICALE	STROHL (A.)
RADIOLOGIE MEDICALE	DESGREZ (H.)
TECHNIQUE CHIRURGICALE	MOULONGUET (P.)
THERAPEUTIQUE	TURPIN (R.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, MAITRES DE CONFERENCE-AGREGES ET AGRES

ANATOMIE	MM. (DELMAS (A.))	HISTOLOGIE	(BULIARD (H.)
	(pr. s; ch.		(pr. s. ch.
	(DEBEYRE (J.)		(N ...
	(OLIVIER		(N ...
	(N ...	HYDROLOGIE	N ...
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	(GAUTHIER-	HYGIENE	(BOYER (J.)
	(VILLARD		(pr. s. ch.
	(Mil. P.)		(DEPARIS (M.)
	(BUSSE (F.)		(pr. s. ch.
	(GOUYGOU (Ch.)	MALADIES INFECTIEUSES	N ...
BACTERIOLOGIE	(NEVOT (A.)	MEDECINE LEGALE ET	(DEROBERT (L.)
	(N ...	DU TRAVAIL	(p. s. ch.
BIOCHIMIE MEDICALE	(ETTORI (J.)		(GAULTIER (M.)
	(pr. s; ch.		(HADENGUE (A.)
	(N ...		(N ...
	(N ...	NEUROCHIRURGIE	DAVID (M.)
BIOLOGIE MEDICALE	BOURLIERE (F.)	NEUROLOGIE	N ...
DERMATO-SYPHILIGRAPHIE	DUPERRAT (F.)	OBSTETRIQUE	(GRASSET (J.)
EMBRYOLOGIE	TUCHMANN		(LEPAGE (F.)
			(MERGER (P.)

CLINIQUE MEDICALE (suite)

(MARCHAL (G.)

CLINIQUE OBSTETRICALE

(SOULIE (E.)

(ESCALLE (G.)

(MAYER (M.)

(VARANGOT (J.)

CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE

(OFFRET (G.)

(RENARD (G.)

CLINIQUE UROLOGIQUE

COUVELAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté

M. MOREL (J.)

Secrétaire

Mlle CHANTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction

M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur

Mlle GOICHON

Bibliothécaires

Mlles DUMAITRE (P.) LAURENT (H.)
LE NOIR (G.) QUEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père,

Le Docteur Vétérinaire Maxime COLLART

A ma Mère,

En témoignage de grande affection
et de reconnaissance.

A ma Femme,

A mon Fils,

A mes Frère et Soeurs,

A ma Famille,

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur D E G O S

Professeur de la Chaire des Maladies
Cutanées et Syphilitiques à la
Faculté de Médecine de PARIS

Médecin de l'Hôpital St-Louis
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse.

HOMMAGES RESPECTUEUX

A MONSIEUR le DOCTEUR Jean M E Y E R ,

Ancien Chef de Clinique,

Chef de Laboratoire de ~~M~~nsentherapie de l'Hopital St-Louis

Qui nous a inspiré ce travail et
mis à notre disposition les
ressources de son Laboratoire,

En témoignage de notre profonde
reconnaissance

et de notre respectueux dévouement.

A mes Professeurs de l'Ecole de Médecine de REIMS

A mes Professeurs de la Faculté de Médecine
et dans les Hôpitaux de PARIS.

INTRODUCTION

Les porphyrines sont très répandues dans la nature. Leurs combinaisons métalliques jouent un rôle primordial dans les phénomènes respiratoires chez l'homme et chez l'animal. Le groupement presthétique des chlorophylles des plantes vertes est une porphyrine contenant un atome de magnésium. La porphyrine est unie au cuivre dans le pigment respiratoire de certains vers. Les porphyrines que l'on rencontre chez l'homme se retrouvent dans la nature sous la même isomérisation. Mais les plus importantes sont les dérivés ferrugineux qui entrent dans la constitution de l'hémoglobine, de la myoglobine, des cytochromes. Il y en a à l'état libre dans les globules rouges, les urines, la bile et les matières fécales.

Grâce aux perfectionnements de la spectrophotométrie, de la chromatographie sur lame, par l'emploi de la chromatographie sur papier et l'utilisation des éléments isotopes, des progrès considérables ont été réalisés pour séparer, identifier, doser ces pigments dans les différents milieux biologiques.

Les cliniciens sont avertis, ils les décèlent dans les urines et les fèces des malades présentant des troubles en rapport avec l'élimination accrue ou anormale de ces pigments. Ces troubles sont variés, tant cutanés qu'abdominaux et nerveux, mais la pathogénie reste obscure.

Pourtant, depuis les travaux de HAUSSMANN et de MEYER-BETZ, le pouvoir photosensibilisateur des porphyrines est incontesté. Ce pouvoir éclaire la pathogénie des signes cutanés de certaines porphyries, mais saurait-il expliquer toutes les lésions cutanées ?

D'autre part, les porphyrines étant des agents photosensibilisateurs endogènes, la présence d'un tel agent soit dans les lucites, soit dans les dermatoses, où la lumière semble avoir un rôle aggravant ou déclenchant, ne peut être prouvée qu'en cas d'élimination anormale de ces pigments.

N'y aurait-il pas photosensibilisation aux porphyrines endogènes en dehors de toute porphyrinurie ?

C'est à la lumière des travaux antérieurs que nous avons cherché à explorer la sensibilité de la peau injectée de porphyrine et soumise à des radiations de courtes longueurs d'onde.

Avant d'aborder cette partie expérimentale, nous croyons utile de faire un bref rappel biochimique et clinique de ces porphyries, question qui est en pleine évolution du point de vue biochimique.

RAPPEL. BIOCHIMIQUE

Les porphyrines sont des dérivés tetrapyrroliques à cycle fermé. Le squelette schématique est la porphine formée de quatre noyaux pyrroliques (Fig. 2) . On représente la porphine sous une forme plus simplifiée où ne figurent que les atomes d'hydrogène des carbones $\beta\beta'$ des noyaux pyrroliques (Fig. 1)



Fig : 1

Pyrrole

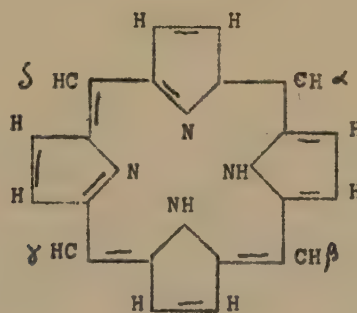


Fig : 2

Porphine

Les porphyrines que l'on rencontre chez l'homme sont la protoporphyrine, la coproporphyrine, la deutéroporphyrine et l'uroporphyrine. Ces pigments sont obtenus par remplacement des atomes d'hydrogène des carbones $\beta\beta'$ par différents groupements fonctionnels.

Pour certaines porphyrines, il y a deux variétés de groupement chimique. Ex : l'uroporphyrine et la coproporphyrine.

La coproporphyrine est une tetraméthyl-tetrapropionique porphine. .

L'uroporphyrine est une tetracétique-tetrapropionique porphine. Pour chacun de ces pigments, il y a quatre isomères possibles, mais, dans la nature (et dans les tissus humains), on ne rencontre que les isomères I et III.

Il y a des porphyrines renfermant trois variétés de fonctions chimiques attachées aux carbones $\beta\beta'$. Ce sont chez l'homme la deutéroporphyrine (ou tetraméthyle-dipropionique porphine) et la protoporphyrine (ou tetraméthyle-divinyl-dipropionique porphine).

Il y a, pour chacun de ces pigments, 15 isomères possibles, mais en ne tenant compte que de l'emplacement des quatre groupements méthyle, on peut les rattacher aux quatre isomères de l'uroporphyrine. C'est ainsi que la protoporphyrine hémoglobinique est souvent désignée par le symbole III_g

Les porphyrines naturelles appartiennent donc à l'isomère I et III et on admet l'impossibilité du passage dans l'organisme d'un type isomérique à l'autre.

L'hématoporphyrine ne diffère de la protoporphyrine que par le remplacement des deux groupements vinyls par deux groupes hydroxyéthyls ($-\text{CHOH} - \text{CH}_3$). C'est un produit de laboratoire. Elle fut la première porphyrine, obtenue en grande quantité à l'état cristallisé à partir de l'hémoglobine.

La protoporphyrine forme le groupement prosthétique de l'hémoglobine.

La coproporphyrine constitue en quelque sorte l'élimination physiologique par les urines, les fèces, la bile (isomères I ou III dans les urines, surtout I dans les fèces).

L'uroporphyrine, longtemps considérée comme un pigment essentiellement pathologique, se rencontre, en réalité, à l'état physiologique.

Quant au porphobilinogène, il est constitué de deux noyaux pyrroliques. On le rencontre dans les porphyries aiguës.

On admet actuellement que les porphyrines sont formées dans l'organisme à partir de l'acide acétique et du glycolle par l'intermédiaire du cycle tricarboxylique de KREBS (1) et (2). Il se forme un noyau pyrrolique primitif possédant deux groupements carboxyliques, l'un sous forme de fonction acétique, l'autre sous forme de fonction propionique.

La condensation de quatre molécules de ce pyrrole primitif conduirait à l'uroporphyrine dont dérivent par décarboxylations successives les autres porphyrines naturelles. La synthèse de la porphyrine est accélérée par l'acide folique et la vitamine B₁₂.

Cette synthèse s'effectue dans la moelle osseuse sous l'influence de processus enzymatiques inconnus. Les troubles métaboliques résulteraient du dysfonctionnement de ces systèmes enzymatiques (REMINGTON) (3)

LES PORPHYRIES CLASSÉES

Par définition, les porphyries sont des maladies autonomes dues à un trouble primitif du métabolisme intermédiaire de certains composés pyrroliques de l'organisme.

Ainsi se trouvent éliminés du cadre de ces affections les états accompagnés d'une élimination accrue urinaire et fécale, secondaires à une cause connue et décelable. C'est surtout l'excrétion urinaire de ces pigments, faite de coproporphyrine, d'où le nom de : "Porphyrinuries symptomatiques" ou encore de "Coproporphyrinuries symptomatiques" donné par WALDENSTROM.

Ceci peut se voir dans différents états pathologiques : pneumonie, poliomyélite antérieure aiguë, rhumatisme articulaire aigu, ictères par hépatite, par obstruction, cirrhose, tumeurs, anémie de BIERMER, leucémie, HODGKIN.

On a également constaté une hyperporphyrinurie dans différentes maladies cutanées : erythème polymorphe, lupus erythémateux, eczéma, mélanose de RIEHL, mais souvent le type de porphyrine n'est pas identifié; dans des intoxications (or, argent, plomb, sulfenal, trienal).

Mais le point commun de ces différentes porphyrimuries mises à part celles du trienal et du sulfenal, tient à leur absence d'expression clinique. On les trouve parce que l'on y pense.

L'élimination accrue des pigments est due à une cause bien définie, elle dépend de cette cause et évolue en fonction d'elle.

Il n'a pas été relevé de sensibilisation à la lumière et pourtant ces éliminations sont parfois considérables (BARLIN, UHRY et CHEMINEAU ont constaté, dans plusieurs cas de cirrhose pigmentaire, des porphyrinuries dépassant 2.000 γ).

L'érythème très polymorphe des intoxications barbituriques s'accompagne de porphyrinurie mais les éruptions apparaissent dans la demi-clarté d'une chambre ou après plusieurs jours d'alitement (JANSION, Maladie à la lumière, p.103)

Il convient donc de séparer ces porphyrinuries secondaires des porphyries, maladies autonomes réalisant des entités cliniques nettes.

La plupart des auteurs, dont le Professeur DEGOS (4), admettent comme classification de ces porphyries essentielles celle proposée par WALDENSTRÖM, inspirée elle-même du schéma de GÜNTHER. Nous distinguerons donc :

- La porphyrie congénitale,
- La porphyrie aiguë,
- La porphyrie chronique.

Les travaux récents tendent à placer un quatrième groupe : la porphyrie cutanée de l'adulte.

Rappelons les grandes lignes de ces différentes maladies :

I.- LA PORPHYRIE CONGENITALE

La Porphyrie congénitale ou Maladie de GÜNTHER - Maladie congénitale, se transmet en récessivité.

Elle débute généralement au cours de la première enfance. Cliniquement, se traduit par une éruption bulleuse de photosensibilisation. L'hydro vacciniforme de BAZIN en est la manifestation essentielle.

Cette éruption siège sur les parties découvertes (face dorsale des mains, cou, visage). Les bulles s'ombiliquent, se recouvrent d'une croûte brune adhérente. Un processus nécrotique laisse subsister des cicatrices indélébiles. La première poussée se situe toujours à la période chaude (printemps, ou été). L'évolution se fait par poussées à ces mêmes périodes.

A part cette éruption de photosensibilisation, citons la pigmentation brune plus ou moins intense, de petits kystes épidermiques, l'hyperpilosité, erythrodermie parfois des lésions oculaires.

Des formes plus atténuées à caractère saisonnier net rejoignent l'hydroa aestivalis.

GAY PRIETO, AZUA et LOPEZ (1948) ont groupé des formes graves sous le nom de Porphyrie congénitale mutilante.

Elles aboutissent à des pertes de substance de la peau, destruction des os et des cartilages. Les éruptions de bulles qui s'ulcèrent et donnent des cicatrices mutilantes se voient surtout après exposition solaire.

Dans la majorité des cas, la porphyrie congénitale est une maladie bénigne, mais les sujets atteints restent fragiles.

Le trait fondamental est l'élimination urinaire et fécale des porphyrines.

Dans les fèces, elle est normalement de 50 à 300 γ par jour.

Ici, elle est de l'ordre de dizaines de milligrammes (faite non seulement des porphyrines fécales physiologiques (coproporphyrine, protoporphyrine et deuteroporphyrine), mais aussi d'uroporphyrine I.

Dans les urines, la porphyrinurie élevée est faite surtout d'uroporphyrine I par dizaines de milligrammes par jour (à côté de la coproporphyrine I et III physiologique).

La porphyrinémie est élevée, faite surtout d'uroporphyrine I, accompagnée d'un peu de coproporphyrine I (à l'état normal, on ne décèle guère ces pigments dans le plasma et dans les hématies les porphyrines y sont en quantité très faible)

A l'autopsie d'une maladie de GÜNTHER, on constate une véritable inondation par l'acroporphyrine I (viscères et os surtout). Il n'y a pas de lésions spécifiques.

Il est donc normal que l'on impute à l'acroporphyrine I la responsabilité des symptômes et en particulier l'éruption bulleuse, mais si la sensibilité à la lumière est patente, le mécanisme intime de cette action demeure obscur. Nous reverrons plus loin cette question.

II.- LA PORPHYRIE AIGÜE

Elle n'a aucune symptomatologie cutanée.

C'est une maladie héréditaire et familiale, se transmettant le plus souvent en dominance. Exceptionnelle

chez l'enfant, elle frappe le plus souvent la femme et se manifeste par un syndrome abdominal aigu et des signes neuropsychiques. La crise se termine par la mort dans 50 % des cas. De toutes façons, la récurrence est fréquente et le pronostic éloigné est effroyable.

Les urines contiennent de l'uroporphyrine III et du porphobilinogène. C'est une certitude que cette porphyrine est différente de celle de la Maladie de GÜNTHER. Il n'y a pas de porphyrinémie dans le sang, mais il y a des altérations graves du tissu nerveux et du foie.

Le trouble métabolique consiste essentiellement en la production anormale du porphobilinogène (générateur d'uroporphyrine III). On ignore où il est formé.

La physiopathologie des symptômes de la porphyrie aiguë reste encore très mystérieuse. On a cherché à l'expliquer par l'action directe des porphyrines. Expérimentalement, les porphyrines ont, en effet, une action vasoconstrictive et hypertensive, ce qui pourrait expliquer les lésions vasculaires et une action sur la fibre musculaire lisse intestinale (RASK et NOWELL), ce qui évoque les troubles abdominaux.

III.- LA PORPHYRIE CHRONIQUE de GÜNTHER

(ou PORPHYRIE CUTANÉE TARDIVE de WALDENSTRÖM)

Elle se place dans un troisième cadre mais c'est la moins bien individualisée des Porphyries et la plus sujette à discussions nosologiques.

Elle constitue un groupe à contours plus imprécis dans lequel on a versé des porphyries aiguës dès que le malade présentait le moindre signe cutané, des porphyries congénitales, dès que le patient présentait le moindre trouble abdominal ou nerveux.

Le terme de porphyrie chronique prononcé par GÜNTHER est spécialement malheureux car certains auteurs y ont rangé des cas de porphyries aiguës dont l'attaque était prolongée. Le terme de porphyrie cutanée tardive de WALDENSTRÖM semble préférable.

Elle semble plus fréquente que ne l'admettait GÜNTHER. Les travaux de SZODORAY et SUMEGI (1944), de BORDA (1946), de BRUNSTING (1951), de VILANEVA (1952), de BOLGERT (1953) ont élargi ce cadre.

Elle se caractérise par :

- (a) Un tableau clinique fait de signes cutanés et abdominaux.

Le syndrome cutané est fait d'une éruption à type de photosensibilisation comme dans les porphyries congénitales mais l'éruption est moins intense, mais strictement localisée aux parties découvertes. Les cicatrices de bulles sont rarement indélébiles. Il y a quelquefois un signe de NIKOLSKY. Une pigmentation diffuse s'étend sur toutes les parties découvertes ou se localise aux tempes. Les muqueuses sont normales et l'érythrodermie n'a jamais été observée.

Le syndrome abdominal est assez comparable à celui de la porphyrie aiguë.

- (b) Sa survenue à l'âge adulte, mais de caractère acquis.
- (c) Une porphyrinurie faite d'uroporphyrine I et III. Elle est relativement élevée pendant les poussées et diminue pendant les accalmies. L'excrétion des porphyrines fécales prédomine pendant les accalmies.
- (d) L'évolution est capricieuse, imprévisible, parfois régressive.

IV.- PORPHYRIES CUTANÉES DE L'ADULTE

Enfin, un quatrième cadre semble se ranger actuellement avec une forme apparemment acquise de l'adulte et à manifestation strictement cutanée.

Le nombre des observations rapportées lui confère une individualité particulière et un intérêt grandissant.

Dès 1944, SZODORAY et SUMEGI en rapportent 12 cas. BORDA et CAMPIN 6 cas en 1950 et l'appellent porphyrie bulleuse et érosive de l'adulte. Certaines observations de BRUNSTING,

MASON et ALDRICH, en 1946 et 1951, sont semblables à ces cas.

En 1953, BOLGERT, CANIVET et LE SOURD (5) en font une étude remarquable de neuf cas. LAVIELLE, à BORDEAUX, (6) fait part de trois cas dans sa thèse. LEPINE, dernièrement, en rapporte 15 cas (7).

Cette porphyrie est uniquement cutanée. Elle n'est pas familiale. Elle réalise une éruption bulleuse uniquement aux parties découvertes, surtout sur les mains, s'accompagne de macules atrophiques, de kystes de milium, de pigmentation temporo-malaire. Il n'y a pas de signes abdominaux.

Les signes cutanés débutent au printemps ou à l'été. La photosensibilisation joue donc un rôle essentiel, mais le rythme ultérieur des éruptions ne semble pas constamment saisonnier.

"Si la lumière solaire joue un rôle favorisant ou révélateur, on ne saurait en faire une simple locite. Il semble souvent que la lumière est nécessaire pour provoquer l'apparition des manifestations cutanées mais que, dans la plupart des cas, l'affection une fois révélée continue son évolution indépendamment des facteurs solaires" (BELGERT)

Le rôle des microtraumatismes locaux et professionnels est indiscutable. Il y a une fragilité cutanée. L'alcool joue un rôle favorisant.

Elle ne frappe que l'adulte.

Le syndrome urinaire est fait d'uroporphyrine I et III.

L'on conçoit l'importance de ces travaux et il est probable que des dermatoses bulleuses rentreront dans ce cadre.

LA PHOTOSENSIBILISATION ET SES LOIS

La photosensibilisation est un phénomène général intéressant les substances organiques, les végétaux, les animaux et l'homme.

En 1873, VOGEL, ajoutant aux émulsions colloïdiennes de bromure d'argent une substance fluorescente, telle que la coralline, sensibilisa des plaques photographiques à des radiations de longueurs d'ondes ordinaire inactives. Depuis ce phénomène fut retrouvé.

Il est possible de sensibiliser des plaques photographiques à une longueur d'onde donnée; exemple le violet de méthyle sensibilise au jaune.

En 1888, MARCACCI remarque la toxicité toute particulière de la quinine sur des oeufs de grenouille sous l'influence de la lumière.

REBELLO expérimente les effets sur la croissance des bulbes de jacinthe baignés ou non dans une solution d'éosine exposés ou non à la lumière : la croissance est gênée si le complexe éosine et lumière entre en action. Ces deux facteurs séparément n'ont pas d'effets.

En 1900, PRIME signale des accidents toxiques produits par l'éosinate de sodium. A cause de la haute teneur en brome de l'éosine (47 %), dérivé tetrabromé de la fluoresceine, il avait administré cette matière par voie buccale à des épileptiques à doses progressives.

A partir de 2 à 3 grammes par jour survinrent des réactions cutanées exclusivement localisées aux parties exposées à la lumière : érythème de la face et des mains, gonflement, prurit et ulcérations.

Avec MARCERON (8) et JAUSION (9), nous connaissons le coup de soleil acridinique qui nécessite :

Une imprégnation des tissus par la gonacrine.

MARCERON concluait dans sa thèse que la sensibilisation diminue avec l'élimination du produit. L'injection

intra-veineuse d'acridine abaisse le seuil d'érythème de vessication et de pigmentation.

Tout se passe comme si une quantité de lumière normalement incapable de léser la cellule produit des réactions bio-pathologiques en présence d'un catalyseur.

Donc : Lumière + catalyseur + cellule = réactions biopathologiques.

Ces catalyseurs ne peuvent induire le protoplasme que sous l'influence de radiations appropriées. Ce terme intègre la loi énoncée par GROTHUS en 1818 :

" Les actions chimiques produites par un corps " révèlent des radiations absorbées par ce corps, c'est-à-dire " du spectre complémentaire de sa couleur".

En effet, la gonacrine absorbe dans le bleu, le violet et l'ultra-violet. C'est cette partie du spectre qui est active.

Si le catalyseur est fluorescent, la connaissance d'une autre loi peut partiellement nous expliquer son action. D'après la loi de STOKES : "La fréquence vibratoire du rayonnement émis par le corps fluorescent est plus basse que celle du rayonnement absorbé."

C'est donc après photocatalyse par un sensibilisateur fluorescent, un faisceau de plus grande longueur d'onde et, partant, plus pénétrant, qui émerge et traverse les tissus.

GUILLAUME concluait en 1929 que : (10)

- La lumière provoque des modifications tissulaires si elle est transformée, donc absorbée .
- Certains corps de la nature absorbent certaines longueurs d'ondes et présentent au spectroscope des bandes d'absorption.
- La sensibilisation obtenue quand on fait pénétrer le sensibilisateur dans l'épiderme muqueux est une sensibilisation non aux rayons ultra-violet, mais à des radiations chromatiques qui correspondent aux bandes d'absorption de ce produit. Les radiations qui, normalement, traversent la peau sans être absorbées, le sont et ces radiations normalement inactives deviennent actives. Ce serait à ces radiations qu'il faudrait

attribuer les accidents d'actinite obtenus après sensibilisation.

Il admet que c'est la couche de Malpighi qui forme dans le peau l'écran photodynamique et au maximum l'épiderme muqueux. Seules, les radiations qui pénètrent au moins à ce niveau pourront être absorbées.

La plupart des auteurs dont JAUSION sont de cet avis (24).

Trois actions sont donc à retenir si l'on veut faire une étude d'un produit photosensibilisateur (en l'occurrence les porphyrines) :

- 1° - Le spectre d'absorption de cette substance,
- 2° - La zone de pénétration des rayons que nous étudierons,
- 3° - L'identité des radiations actives.

1° - LE SPECTRE D'ABSORPTION DES PORPHYRINES

La plupart des études sur les porphyrines limitaient l'étude des spectres à la zone visible et ceci dans un but d'identification. DHERE, en 1926, donnait les chiffres suivants :

- Protoporphyrine	6.339	Å	(angström)
- Coproporphyrine	6.244	Å	
- Uroporphyrine	6.269	Å	
- Hématoporphyrine	6.272	Å	

L'ultra-violet avait été négligé.

HAUSSMANN et KRUMPEL (1927) (11) ont attiré l'attention sur l'importance de l'absorption dans les rayons ultra-violet de différentes solutions. Voici leurs conclusions :

	MIN.	MAX.	MIN.
Chlorhydrate d'hématoporphyrine en solution acide	4.500	4.010	2.600
Chlorhydrate d'hématoporphyrine en solution alcaline	4.300	3.960	2.630
Uroporphyrine en solution dans le chloroforme	4.660	4.080	2.750
Coproporphyrine en solution dans le chloroforme	4.630	4.050	2.640

CLAR et HAUROWITZ (1933) (12) donnent les premières mesures quantitatives et montrent que l'absorption maxima dans les ultra-violets est environ dix fois supérieure à l'absorption maxima du spectre visible. En effet, selon la théorie des quanta, l'énergie émise par les rayons lumineux est d'autant plus grande que la longueur d'onde est plus courte.

Il y a donc un spectre d'absorption des porphyrines dans l'ultra-violet (maximum à la limite de l'ultra-violet long et du violet).

2°.- PENETRATION DES DIFFERENTES RADIATIONS DANS LA PEAU

La pénétration des rayons infra-rouges et du spectre visible dans la peau ne souffre pas de discussion.

Les auteurs admettent que le lieu de rencontre de la substance photosensibilisante et des rayons doit se faire près de la surface insolée, c'est-à-dire au-dessous de l'épiderme corné. La couche de Malpighi forme l'écran et les rayons visibles traversant normalement l'épiderme sont arrêtés à ce niveau et transformés. Donc aucune difficulté de ce côté.

La question se complique lorsqu'il s'agit des ultra-violets. GUILLAUME admettait que les rayons visibles étaient seuls agissant, les rayons ultra-violets étant, de toutes façons, presque tous absorbés par les cellules kératinisées.

Avec BACHEM et READ (1931) (13), les connaissances à ce sujet semblent se préciser. HASSELBACH, qui avait montré la très forte absorption des rayons ultra-violets dans les couches superficielles de l'épiderme admettait un taux de transmission de 1 % à travers un dixième de millimètre de peau (pour les rayons de 2890 Å).

Pour ces mêmes rayons, BACHEM et READ trouvent un taux de transmission de 10 %. Si l'absorption est très prononcée dans la couche cornée et le corps muqueux pour la radiation 2.800, il existe de part et d'autre, vers 3.000 et 2.500 une bande de transmission plus grande permettant à une plus forte proportion de rayons de parvenir jusqu'au derme. De toutes façons, lorsque nous approchons du spectre visible, la pénétration des rayons atteint le derme.

Couches	Pro- fon- deur en mm.	Longueurs d'onde en mμ									rayonnement incident
		200	250	280	300	400	550	750	1000	1400	
		Taux du rayonnement absorbé ou transmis									
		100	100	100	100	100	100	100	100	100	
Couche cornée	0,03	100	81	85	66	20	13	22	29	36	absorbé et réfléchi
		0	19	15	34	80	87	78	71	44	transmis
Epiderme	0,05	0	8	6	18	23	10	13	6	16	absorbé
		0	11	9	16	57	77	65	65	28	transmis
Epiderme et Derme	2	0	11	9	16	56	77	44	48	20	absorbé
		0	0	0	0	1	5	21	17	8	transmis
Peau totale	25	0	0	0	0	1	5	21	17	0	absorbé
		0	0	0	0	0	0	1	0	0	transmis
Absorption		UVC	B		A	Visible		IR proche			
		Totale dans couche cornée	pres- que totale dans l'épi- derme			maxima dans le derme		notable dans le tissu sous- outané et le sang			

Région sous-outanée : pas atteinte

Atteinte

Pénétration de diverses radiations dans les couches de la peau d'après Bachem et Read (Modifications de forme dans la présentation par Lacassagne).

On conçoit donc la supériorité d'action des photocatalyseurs endogènes se distribuant jusqu'aux cellules épineuses par voie sanguine et lymphatique.

Les ultra-violets peuvent donc agir sur des photocatalyseurs

3° - IDENTITE DES RADIATIONS ACTIVES

De par le spectre d'absorption des porphyrines, il y a donc deux zones de radiations actives. L'une dans le visible, vers 5.500 - 6.000 Å. L'autre à la limite de l'ultra-violet et du visible.

.. BENARD donne les bandes d'absorption des solutions chlorhydriques des trois porphyrines les plus fréquemment rencontrées chez l'homme :

Protoporphyrine	6.020	5.570	4.090
Coproporphyrine	5.940	5.510	4.010
Uroporphyrine	5.970	5.540	4.050

Les isomères I et III de la même porphyrine donnent des spectres identiques.

Rappelons toutefois que la bande vers 4.000 Å est la bande d'absorption maxima. Le spectre d'absorption part et aboutit à 2 minima (vers 2.600 et vers 4.000 Å)

Il y a donc théoriquement une sensibilisation possible aux radiations de courtes longueurs d'onde.

TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX DE PHOTSENSIBILISATION

PAR L'HÉMATOPORPHYRINE

En 1898, ANDERSON publia l'observation de deux frères atteints d'hydroa oestivalis avec poussées de phlyctènes au soleil en coïncidence avec la couleur rouge des urines, due à un pigment dont le spectre d'observation était celui de l'hématoporphyrine. On connaissait depuis GUNTHER les urines brunes de l'hydroa mais pas la présence des porphyrines.

1.- EXPERIMENTATION ANIMALE

En 1908, HAUSSMANN étudie l'action photosensibilisante de la chlorophylle et répète, en 1911, avec l'hématoporphyrine et d'autres porphyrines existant dans la nature les expériences qu'il avait faites avec la chlorophylle (14). Il obtient des effets semblables. Ces résultats étaient donc très suggestifs au point de vue de la compréhension du mécanisme de certaines hypersensibilités à la lumière chez l'homme.

Il irradie avec le faisceau d'une lanterne à projections deux souris blanches, dont l'une a reçu une faible quantité d'hématoporphyrine. Celle qui a reçu le photocatalyseur mourrait "sur l'écran" d'apoplexie lumineuse. Il avait déjà démontré, en 1908, que des infusoires étaient tués sous l'action de la lumière si on ajoutait une petite quantité de porphyrines au liquide où ils se trouvaient alors que ces composés n'avaient aucun effet toxique en absence de lumière.

FABRE et SIMONNET ont constaté que les hématies lavées du cheval suspendues dans une solution d'héματο-porphyrine à 0.20 % subissaient une hémolyse plus intense lorsque le milieu était exposé à la région jaune du spectre (Vers 5.700 Å)

2.- EXPERIMENTATION HUMAINE

(A) EN INTRA-VEINEUSE

En 1913, MEYER-BETZ (15) apporte la première expérimentation sur l'homme. S'étant fait une injection intra-veineuse de 200 mg d'héματο-porphyrine, il ressentit immédiatement et pendant quelques heures des douleurs dans la région hépatique.

Ayant exposé pendant 45 minutes à la lampe Finsen la peau de son avant-bras sur une surface de 4 cm², il vit une forte infiltration locale avec hémorragies sous-jacentes, suivie de nécrose qui s'élimine après 22 jours. L'exposition, même minime, au soleil, provoquait spontanément des rougeurs avec oedème. Il y avait sensibilisation générale se traduisant par des oedèmes mais étendus à tout le corps qui diminuaient progressivement. Bien que l'on ne trouve plus de trace d'hématoporphyrine dans le serum 84 heures après l'injection, l'hypersensibilité à la lumière persista pendant plusieurs semaines.

RASK et HOWELL (16) ont confirmé chez le cobaye et le lapin les constatations de HAUSSMANN et observèrent, selon la dose des lésions, surtout locales, (érythème et oedème de la peau) ou des phénomènes généraux (dyspnée, cyanose, stupeur et mort).

Au moyen de deux coeurs transfusés en tandem avec une solution d'hématoporphyrine, l'un de ces organes étant illuminé et l'autre voilé, ils ont constaté que l'action toxique de la lumière reste localisée et qu'il n'y a pas de mise en liberté dans la circulation d'une substance toxique.

Ces faits nous paraissent très importants : tout se passe comme si les porphyrines injectées par voie générale avaient le pouvoir de rester longtemps sur place et de donner ainsi, de par leur pouvoir photodynamique, des accidents locaux.



EN INJECTIONS INTRA-DERMIQUES

Harold BLUM et Nello PACE (1937 (17), s'inspirant de la théorie admise, selon laquelle les lésions de l'hydroa vacciniiforme sont dues à l'action photosensibilisatrice des porphyrines, ont essayé de déclencher des lésions cutanées au moyen de longueurs d'onde auxquelles ces substances sensibilisent la peau.

Ils se servent d'une solution d'hypochloride d'hématoporphyrine (spécialisée sous le nom de Photodya) diluée avec de l'eau distillée à des concentrations de 0.01 %. Le P.D. est de 7.5.

Le spectre d'absorption de la solution présente un minimum vers 2.500 - 3.000 Å, 5 bandes vers 3.800,

5.050, 5.400, 5.680, 6.200. La bande de 3.800 Å est de beaucoup la plus large (donc maximum d'absorption dans l'ultra-violet long, conformément aux données de NAUSSMANN).

Le produit ainsi dilué est injecté en intra-dermique à l'avant-bras. Une tuméfaction survient aussitôt, elle disparaît bientôt. Si ces zones injectées sont exposées au soleil pendant 4 à 5 minutes, une papule prurigineuse survient avec congestion environnante. La papule disparaît en quelques heures et une forte pigmentation survient dans les jours suivants. Ceci est différent de ce qui se passe dans l'érythème solaire normal (d'ailleurs, les radiations érythémateuses correspondent à une région du spectre où le spectre d'absorption de l'hémato-porphyrine est à un taux très faible).

BLUM et PACE répètent ces expériences avec différentes sources de lumière.

1.- Le soleil :

Ils réalisent des expositions au soleil de 3 à 22 minutes, soit à feu nu, soit à travers différents filtres et observent que ces filtres laissent passer entre 2.600 à 4.100 Å correspondent à une réaction faible. Celui qui laisse passer au-dessus de 3.700 correspond à une réaction plus forte.

2.- L'arc à charbon :

Son émission maxima se situe vers 3.800 Å, donc près de l'absorption maxima de l'hématoporphyrine. Ils limitent les radiations effectives de l'arc entre 3.300 et 4.300. La réaction érythématogène est beaucoup plus grande qu'avec le soleil. Elle est plus rapide surtout (1 minute au lieu de 1 heure)

3.- Lampe à mercure :

Cette source est très efficace pour produire un érythème mais il y a une faible émission dans le territoire d'absorption de l'hématoporphyrine. De fait, l'irradiation des zones de peau injectée par l'hématoporphyrine pendant des périodes qui entraînent de graves érythèmes de l'aire environnante ne parvient pas à produire de papule dans la zone sensibilisée. L'érythème est plus accentué pour de hautes doses d'irradiation.

BLUME et PACE concluent que les longueurs d'onde qui sont absorbées peuvent produire une réaction urticarienne de la peau sensibilisée.

4.- Essais de sensibilisation d'un hydraa vacciniforme;

En aucun cas, les lésions de l'hydraa ne furent reproduites. Le sujet n'était pas sensible aux radiations érythématogènes normales, car des expositions à l'arc au mercure ne provoquent qu'un léger tatouage.

MEINERI, en 1931, ne réussit pas davantage à reproduire ces lésions par des expositions répétées au soleil et il suggère que les lésions sont dues à des traumatismes sur peau fragilisée par l'action de la lumière sur des téguments susceptibles d'être modifiés par la photosensibilisation.

Le malade de BLUM est injecté en intra-dermique par de l'hématoporphyrine, mais ni la lampe à mercure, ni le soleil, ni l'arc au charbon ne peuvent produire de bulles. Or, la teneur en porphyrine des téguments reste stable (BLUM, TEMPLETON, PACE) et le sujet fit, pendant ces périodes d'injection, des bulles sur le visage après exposition au soleil.

Ils ne peuvent prouver que les lésions de l'hydraa résultent de l'action photosensibilisante directe des porphyrines ou que les lésions sont dues aux radiations qui produisent l'érythème normal de la lumière solaire.

(C.) - SEQUELLES DE TRAITEMENT

PAR L'HEMATOPORPHYRINE EN INTRA-MUSCULAIRE

M. BLUM et H.J. TEMPLETON (1937) (18) nous relatent le cas suivant : Une femme ayant reçu dix-huit injections de "Photodyn" pour une dépression mentale en intra-musculaire, trois mois après l'arrêt du traitement, au lendemain d'un bain de soleil, elle voit au niveau des zones d'injection des papules prurigineuses qui, le premier jour, ressemblent à des piqûres d'insecte. Le lendemain, la papule disparaît et laisse un érythème qui persiste 2 à 3 jours et laisse une pigmentation. Cinq mois plus tard, la zone pigmentée persiste encore, mais a un peu diminué .

Ils remarquent alors que, chez les sujets ayant subi des injections intra-dermiques de photodyn à titre expérimental, la pigmentation résiduelle varie avec le degré d'intensité de la réponse urticarienne. Cette pigmentation peut durer plusieurs mois. Si la zone injectée est protégée de la lumière, il n'y a pas de réponse. Dans un cas, la sensibilité de la zone injectée dura 9 semaines et, en général, il n'y a pas de séquelles ultérieures. Pourtant, dans un cas n'ayant pas donné de réponse anormale à l'origine, une longue exposition au soleil 9 semaines après l'injection fut suivie de l'apparition de nombreuses petites papulo-vésicules sur tous les points d'injection . Une de ces zones biopsiée montra une structure histologique semblable aux lésions de l'hydroa vacciniiforme. Toutes les lésions disparurent en deux semaines mais certaines d'entre elles toutefois formèrent des croûtes et laissèrent de petites cicatrices. Chez les autres individus, il n'y eut pas de réponse semblable.

L'hématoporphyrine peut donc être retenue dans la peau pendant très longtemps. Il est à remarquer que ces lésions sont produites même à travers une vitre (les rayons nocifs doivent donc être les ultra-violets longs).

Si l'on compare ces effets à ceux d'un autre agent photosensibilisateur, tel que le rose bengale, ils constatent que ce dernier n'est pas retenu longtemps dans la peau. Son action photosensibilisatrice disparaît en 48 heures. Le même phénomène se remarque avec la genacrine.

Tout se passe donc comme si les porphyrines avaient le pouvoir d'être retenues dans la peau. Leur pouvoir photosensibilisateur est différent de l'érythème solaire (dû aux ultra-violets moyens vers 2967 Å rayons qui sont "coupés" par une vitre).

L'érythème par photosensibilisation aux ultra-violets longs est possible même à travers une vitre.

=====

PHOTODYNAMISME ET OXYDATION

BLUM, WATROUS et WEST (1935) (19) ont démontré qu'il y a une différence fondamentale entre l'érythème normal et les réactions photodynamiques dues à un photocatalyseur.

Après injection en intra-dermique de rose bengale ou d'hémato-perphyrine en solution à 1 pour 10.000, puis l'exposition au soleil, la réaction urticarienne se produit (papule entourée d'une aréole rouge). Si l'on exerce une compression au-dessus de la plage injectée avant et pendant l'irradiation, la réponse habituelle ne se produit pas. Il faut donc de l'oxygène.

Un malade de BLUM, ALLINGTON et WEST présentait un urticaire solaire aux longueurs d'onde 4.000 - 5.000 Å. Après arrêt de la circulation, l'exposition au soleil continue à donner la réponse urticarienne. Or, chez ce même malade, ils pratiquent des injections locales de rose bengale et exposent les zones injectées à la lumière solaire à travers un verre filtrant (Corning 338) qui coupe les longueurs d'ondes plus petites que 4.900 Å (auxquelles le sujet est sensible) et laisse passer les longueurs d'onde plus grandes que 5.000 Å (ce qui correspond aux longueurs d'onde absorbées au maximum par le rose bengale : 5.500 Å). Après arrêt de la circulation, la réponse urticarienne ne se produit pas.

Ils observent de même que l'érythème solaire (émis par les ultra-violets plus petits que 3.200 Å) apparaît avec la même intensité que la circulation ait été arrêtée ou non.

Ainsi : L'action photosensibilisatrice d'agents photocatalyseurs, tels que le rose bengale et l'hématoporphyrine est liée à la présence d'oxygène.

L'urticaire solaire et l'érythème normal actinique en est indépendant.

J. THOMAS, en 1938 (20), précise le mécanisme de la photosensibilisation des porphyrines libres. Il admet lui aussi que les radiations les plus efficaces pour produire la photosensibilisation par l'hématoporphyrine sont : l'ultra-violet

long (proche de $4.000 \text{ \AA}$) et le visible vers $5.770 \text{ \AA}$. Il décèle une photosensibilisation aux porphyrines de quelques systèmes enzymatiques qui interviennent dans les oxydations tissulaires

Il choisit quelques systèmes enzymatiques tels que la succinodeshydrase (qui transforme l'acide succinique en acide fumarique), la deshydrase purique (qui transforme l'hypoxanthine en acide urique), la deshydrase lactique (qui transforme l'acide lactique en acide pyruvique).

Ces ferments sont placés dans des récipients en pyrex qui sont transparents pour l'ultra-violet long. Ils sont irradiés avec une lampe à mercure 400 Watt en présence et en absence de porphyrine (il choisit l'hématoporphyrine).

Voici quelles sont ses conclusions :

" L'adjonction de porphyrine sans irradiation n'a pas d'effet sur l'activité du ferment."

L'irradiation seule sans porphyrine n'altère pas non plus l'enzyme.

Si on effectue cette irradiation en présence de porphyrine et d'oxygène, on observe une forte action inhibitrice et même destructive puisqu'elle est irréversible. Cette photosensibilisation de l'enzyme est proportionnelle à la concentration de porphyrine. La nécessité de la présence d'oxygène est évidente et porte à considérer cette réaction comme un phénomène de photo-oxydation.

J. THOMAS pensait que l'on pourrait interpréter l'effet nocif de la photosensibilisation par la porphyrine sur l'organisme comme étant due à l'inhibition des ferments cellulaires qui entraînerait l'élaboration de substances toxiques.

Des rats sont injectés à l'hématoporphyrine et irradiés. Le lot d'animaux dont le foie a été lésé meurt plus vite et pour des doses plus faibles d'hématoporphyrine que le lot d'animaux avec le foie intact.

On pourrait donc expliquer de par ces faits la persistance des réactions longtemps après l'élimination de la drogue chez MEYER BETZ et les sujets de M. BLUM.

L'hématoporphyrine est une porphyrine dont le spectre d'absorption est voisin des porphyrines rencontrées chez l'homme.

Ces porphyrines interchangeables, de par leurs spectres d'absorption, ont une action photosensibilisatrice très approchée:

D'après FISCHER et SCHWERDTTEL, DOBRINER et RHOADS, l'ordre décroissant de photosensibilisation étudié chez la souris est le suivant : l'hématoporphyrine III, uroporphyrine I, deutéro-porphyrine III, coproporphyrine I, protoporphyrine III. L'uroporphyrine III serait dépourvue d'action photosensibilisatrice .

Il s'agit d'une photo-oxydation de type catalytique avec processus d'oxydation.

Après injection intra-dermique d'hématoporphyrine à 1 pour 10.000, on obtient une réaction érythémato-oedémateuse locale par exposition au soleil, à l'arc polymétallique (riche en U.V. longs et en visible), mais à la lampe à mercure il faut une dose élevée et on doit provoquer sur peau saine un érythème intense pour constater une réaction plus intense sur la plage injectée (les U.V. de lampe à mercure ne correspondent que très peu au spectre d'absorption de la lampe à mercure).

La sensibilité peut persister plusieurs semaines après l'injection par voie générale ou en intra-dermique.

EXPÉRIMENTATION

Nous avons repris l'expérimentation par les porphyrines mais uniquement avec les rayons ultra-violets. Comme source, la lampe GALLOIS S 500, le brûleur étant à 40 cm de la peau.

Rappelons que les radiations ultra-violettes s'étendent de la limite du spectre visible vers 0.39μ jusqu'à une longueur d'onde de 0.0144μ (limite d'ailleurs arbitraire car il y a une transition insensible entre les rayons ultra-violets et les rayons X). Conformément au Congrès de COPENHAGUE (1932), nous diviserons le spectre ultra-violet en trois parties :

- Ultra-violet long ou A - de 0.4 à 0.31
- Ultra-violet moyen ou B - de 0.31 à 0.28
- Ultra-violet court ou C - de 0.28 à 0.0144

La lumière solaire qui atteint la surface de la terre s'étend dans des conditions les plus favorables jusqu'à 0.29

Notre lampe est riche en U.V. B.

Les longueurs d'onde les plus aptes à produire l'érythème sont situés vers 3020 et 2970 Å (HAUSSER et VAHLE 1922).

Nous remercions Monsieur JALOT, Pharmacien, de nous avoir procuré une solution de bichlorhydrate d'hématoporphyrine pure à 2 pour 1.000 que nous diluerons 10, 100 et 1.000 fois avec du serum physiologique (par rinçure de seringue progressive selon une proportion approximativement décimale, comme l'a montré M. MEYER; PRUCHON (21) dans ses recherches sur l'allergométrie dermique).

Nous nous sommes souciés d'irradier notre zone injectée avec l'hématoporphyrine suivant un temps d'irradiation correspondant à un seuil supérieur à l'érythème du premier degré d'un test sensitométrique.

Nous utilisons le sensitomètre grillagé de Jean MEYER : une plaque d'étain malléable, donc susceptible d'être appliquée étroitement sur la peau, est percée de sept orifices de 8 millimètres de diamètre. Devant ces orifices sont fixés des fragments de grillage métallique sur 1, 2, 3, 4, 5, 6 couches correspondant aux 2°, 3°, 4°, 5°, 6° et 7° orifice, le premier n'étant pas garni. L'appareil est étalonné. Nous mettons en place simultanément deux sensitomètres de 7 trous. Nous irradiions l'un pendant 14 minutes. Cela revient à irradier les trous de 1 à 7 pendant 14, 12, 10, 8, 6, 4 et 2 minutes et nous pouvons ainsi préciser les grosses réactions.

Nous irradiions l'autre pendant trois minutes et nous pouvons ainsi explorer les faibles réactions. L'érythème des ultra-violets moyens apparaît après une latence de 4 à 8 heures, progresse lentement, n'atteint son maximum qu'en 12 à 24 heures, d'autant plus vite que la dose a été plus élevée. L'intensité de la réaction croît rapidement et longuement avec la dose : en moyenne, il faut la doubler pour passer du seuil au deuxième degré, la quintupler pour le troisième, la vingtupler pour le quatrième.

Nous retrouvons donc avec Jean MEYER, conformément aux classifications de SAIDMAN (22) :

- Le premier Degré (ou S^1) érythème rose s'effaçant en 1 à 3 jours, de diamètre inférieur à l'aire irradiée. Pas de prurit. Pigmentation possible le 3°, 5° jour, mais inconstante.
- Le second Degré (ou S^2), érythème rouge franc, stable, durant 8 à 15 jours, de diamètre égal à l'aire irradiée. Il y a une pigmentation résiduelle.
- Le troisième Degré (ou S^3), érythème cyanotique. Le diamètre de la tache est supérieur à l'aire irradiée. Pigmentation résiduelle.
- Le quatrième Degré (ou S^4) érythème cyanotique avec oedème et phlyctènes minuscules. Un halo d'oedème rose entoure ce cercle .

Nos expériences ont consisté à faire dans un premier temps une sensitométrie au test grillage simultanément avec des irradiations de 14 et 3 minutes, notre plaque d'étain comportant deux séries de 7 trous.

La lecture est faite le surlendemain.

Nous pratiquons alors des injections intra-dermiques d'hématoporphyrine à trois dilutions différentes, au 1/10, au 1/100 et au 1/1000 (de la solution mère 2 pour 1.000). Nous irradiions ces zones injectées pendant une durée en moyenne $s_1 >$ et $< s_2$

OBSERVATIONS

OBSERVATION 1

Madame B ... Infirmière, 40 ans

Consulte le 30 Avril 1955. Elle présente depuis quatre ans des plaques érythémateuses et squameuses du visage coïncidant avec des traitements par Streptomycine.

Pigmentation finement réticulées des paupières supérieures et inférieures, descendant sur les joues, bordant le cuir chevelu. On ne note pas d'action aggravante du soleil.

Sensitométrie S^1 = 2 minutes

S^2 = 4 minutes

S^3 = 10 minutes

Intra-dermo à l'hématoporphyrine dilué à 1/10, 1/100 et 1/1000.

Irradiation pendant trois minutes.

Chaque point injecté est le siège d'une réaction érythémato-oedémateuse très faible

Trois témoins ne sont pas irradiés.

Dilution au 1/10 → papule d'irritation qui dure 24 heures

au 1/100 → très léger oedème

au 1/1000 → aucune réaction.

La malade est traitée au nicobion. Des tests faits le 1^{er} Juin sont presque identiques. Les taches sont atténuées.

OBSERVATION 2

Monsieur S ... 40 ans, directeur de Sociétés

Consulte le 6 Avril 1955 (malade du Docteur de GRACIANSKY)

Eczéma de la face et des mains après exposition au soleil, auquel le malade est sensible, même à travers des vitres.

Sensitométrie : S^1 = 2 minutes

S^2 = 3 minutes

S^3 = 12 minutes

Intra-dermo d'hématoporphyrine aux trois dilutions

Une série sert de témoin

Une autre sera irradiée pendant deux minutes.

Les témoins ne donnent pas de réaction (papule de 24 h. avec la dilution au 1/10).

Les zones irradiées donnent un érythème légèrement plus marqué que S¹.

— O B S E R V A T I O N 3 —

Monsieur L ... Comptable

Consulte le 22-10-54 pour un eczéma des mains et du visage.

Récidive le 27 Avril 1955. Paraît sensible aux tubes fluorescents.

29 Avril 1955 : Sensitométrie : S¹ : 1 minute
S² : 3 minutes
S³ : 12 minutes

Intra-dermo à l'hémato-porphyrine avec trois dilutions irradiées pendant deux minutes.

L'I.D. à 1/10 : érythème

L'I.D. à 1/100 et 1/1.000 : érythème très léger semblable à S¹

Les terrains présentent les réactions habituelles

— O B S E R V A T I O N 4 —

Monsieur F ... (malade du Docteur de GRACIANSKY)

Présente une hypersensibilité solaire.

Des tests faits en Novembre 1953 ont montré que ce sujet est polysensibilisé aux ultra-violets de toutes les longueurs d'onde. Il fait des réactions urticariennes.

A cette époque : $S^1 = 1$ min.

$S^2 = 3$ min.

$S^3 = 8$ min.

7 Mai 1955 :

Au test grillagé, il y a à tous les orifices des papules urticariennes allant de 6 mm à 1 cm

Intra-dermo à l'hématoporphyrine aux trois dilutions irradiées pendant 2 minutes : trois marques purpuriques.

———— OBSERVATION 5 ————

Monsieur C ... 60 ans. Sans profession

Consulte le 13 Mai 1955. Présente un lupus érythémateux facial depuis le printemps 1954

Sensitométrie : $S^1 = 6$ minutes
 $S^2 = 10$ minutes
 $S^3 = 14$ minutes

L'hématoporphyrine diluée au tiers est appliquée en badigeon puis soumise à des irradiations de 14 et 3 minutes, le test étant remis en place : les seuils sont les mêmes (lecture faite le surlendemain)

Une deuxième lecture faite le 27 Mai 1955 : La pigmentation est identique que la peau ait été ou non badigeonnée.

———— OBSERVATION 6 ————

Monsieur L ... (malade du Docteur BOLGERT)

Atteint de porphyrie bulleuse de l'adulte avec épidermolyse bulleuse traumatique favorisée par le soleil.

Sensitométrie : $S^1 = 4$ minutes
 $S^2 = 6$ minutes
 $S^3 = 0$

Intradermo à l'hématoporphyrine aux trois dilutions irradiées pendant 3 minutes : les zones injectées sont égales au seuil.

Les témoins présentent des réactions normales.

OBSERVATION 7

Lupus érythémateux datant de deux ans.

Les lésions du visage sont exagérées par le soleil.

Sensitométrie : S^1 : 4 minutes

S^2 : 8 minutes

S^3 : 14 minutes

Sous badigeon d'hématoporphyrine diluée au tiers et irradié pendant 14 minutes, les seuils sont les mêmes.

OBSERVATION 8

Madame T ... Marguerite, 32 ans. Employée de banque.

Consulte le 4 Juin 1955.

Présente depuis un an une pigmentation du visage apparue au printemps et qui augmente au soleil : taches jaunes brunes grossièrement réticulées des deux pommettes, péribuccales et périorbitaires.

Un peu de prurit.

Sensitométrie : S^1 : 2 minutes

S^2 : 4 minutes

S^3 : 10 minutes

Intradermo d'hématoporphyrine au 1/10 irradiée pendant 14, 12, 10 et 8 minutes.

La pigmentation inapparente à feu nu débute sur les zones injectées

OBSERVATION 9

Monsieur R ... Lucien, 29 ans

Lichen plan solaire (malade du Docteur de GRACIANSKY)

Sensitométrie : S^1 : 2 minutes
 S^2 : 4 minutes
 S^3 : 0

Intra-dermo d'hématoporphyrine à 1/10 irradiées

pendant 12, 10 et 8 minutes →

Réaction purpurique dès 8 minutes

OBSERVATION 10

Chez un vitiligo, nous badigeonnons une zone avec une solution d'hématoporphyrine au tiers; une autre avec une solution de méladinine

Les zones sont irradiées avec une lampe Philips germicide (riche en ultra-violets courts)

La zone badigeonnée avec la méladinine donne seule un érythème.

CONCLUSIONS

1° - Sensibilité du derme aux injections d'hématoporphyrine pure non irradiée :

Avec la dilution au 1/10 : réaction papuleuse de quelques heures

Aux 1/100 et 1/1.000 : peu ou pas de réaction.

2° - Après irradiation :

- Les badigeons d'une solution d'hématoporphyrine diluée au tiers ne changent rien à l'érythème. Il n'y a ni protection, ni intensification.

- Les injections intra-dermiques irradiées pendant une durée supérieure au seuil sl :

L'intra-dermo au 1/10 (donc à 2/10.000) donne inconstamment lieu à une très légère flambée érythémato-oedémateuse apparente sur le fond cutané, lui-même rougi par l'actinité. Elle s'éteint en 24 heures. La pigmentation n'est pas accrue.

Aux dilutions plus grandes, on n'observe rien (réactions semblables au seuil).

La solution décimale de la solution mère à 2/1.000 est donc la seule qui nous ait donné une réaction.

Nous n'avons pas eu à examiner avec cette méthode de sujets hypersensibles.

Les dilutions décroissantes ne permettant pas d'étude valable, nous avons fait varier les temps à partir de la solution décimale.

Nous employons désormais le sensitomètre adhésif de 12 trous irradiés progressivement de 1 à 12 minutes, selon la méthode de SAIDMAN, mais en remplaçant son appareil métallique à ressort par un rectangle adhésif perforé d'orifices de 6 mm de diamètre, espacés de 1 cm, que nous a préparé HUERRE. Chaque trou est obturé par un cache que l'opérateur retire à la main. On démasque un trou toutes les minutes ce qui donne des irradiations respectivement de : 1 min., 2 min., 3 min., 12 minutes.

Nous pratiquons nos injections d'hématoporphyrine à 2 pour 10.000 dans ces orifices. Par exemple, dans les trous de 2, 5, 8, 10 (correspondant à une irradiation de 2, 5, 8, 10 minutes). Il nous est facile de comparer les réactions obtenues avec l'érythème produit sur les orifices voisins non injectés.

— OBSERVATION II —

Monsieur P ... 25 ans, Artiste.

Consulte pour acné du visage.

Sensitométrie avec injection d'hématoporphyrine à 2/10.000 dans les 3°, 6°, 9°, 12° orifices.

Nous conserverons l'abréviation de S^1 , S^2 , S^3 pour les seuils traduisant la réaction des plages non injectées.

S^1 : 2 minutes

S^2 : 7 minutes

S^3 : 0

Sur les plages injectées, accentuation nette de l'érythème.

O B S E R V A T I O N 12

Madame E ... 54 ans. Sans profession.

24 Juin 1955 : Traitée pour un lupus érythémateux du visage

Traces de porphyrinurie dans les urines.

Sensitométrie :

S^1 : 4 minutes

S^2 : 8 minutes

S^3 : 0

Injection d'hématoporphyrine dans les 2°, 4°, 6° orifices.

A 2 minutes : Seuil du 1^{er} degré

A 4 minutes : Seuil du second degré

L'hématoporphyrine abaisse donc les seuils S^1 et S^2

19 Août 1955 : Guérison avec nivaquine et crème anti-actinique

O B S E R V A T I O N 13

Lichen toxidémique

Sensitométrie :

S^1 : 2 minutes

S^2 : 4 et 6 minutes

S^3 : 0

Intra-dermo d'hématoporphyrine à 2/20.000 sur le 2° et le 4° orifices.

A 2 minutes : pigmentation faible

A 4 minutes : pigmentation franche

Donc, pas d'hyper~~sensibilité~~ à la vapeur de mercure mais le seuil pigmentaire est abaissé. La pigmentation est apparue plus tôt que normalement

— O B S E R V A T I O N 14 —

Monsieur P ... Teinturier, 50 ans

Entre dans le service le 6 Juin 1955, pour eczéma généralisé surtout à la face, au cou et aux avant-bras, qui a débuté il y a un mois sans cause déclenchante, mais aggravé par une application de crème de phénergan.

Après amélioration, fait une rechute le 20 Juin après une exposition au soleil.

Le 23 Juin,

Sensitométrie :

S¹ : 2 minutes

S² : 4 minutes

S³ : 8 minutes

Intra-dermo d'hématoporphyrine sur le 2°, 4° et 6° orifices.

Toutes les zones injectées présentent un seuil S³

Le seuil pigmentaire débute à 4 minutes, alors que le même trou non injecté n'est pas encore pigmenté.

Donc : S¹ et S² sont abaissés de presque moitié

Pigmentation précoce.

— O B S E R V A T I O N 15 —

Madame B ... 45 ans, masseuse

Héliodermatite avec érythème et oedème de la face et du décolleté.

Sensitométrie :

S¹ : 1 minute
S² : 4 minutes
S³ : 9 minutes

Intra-dermo d'hématoporphyrine sur les 3°, 5°, 7°, 9° et 11° orifices

Réactions à peine plus apparentes que sur les plages voisines non injectées.

O B S E R V A T I O N 16

Monsieur Br ...

Le 28 Septembre 1954, présente une éruption bulleuse à la face, à la nuque, surtout au dos des mains depuis Juillet 1953.

Les bulles surviennent par poussées de 2 ou 3, sans douleur, ni prurit, laissent des cicatrices atrophiques et pigmentées. Bien qu'elles soient plus nombreuses en été, elles persistent l'hiver. Les avant-bras exposés au soleil ne présentent jamais de bulles.

Urines : Porphobilinogène : 0

Uroporphyrine : 1 mg.44/litre

Examens sanguins : normaux

Etat général : rien à signaler

21 Octobre 1954 : Sensitométrie de SAIDMAN :

S¹ : 1 minute
S² : 4 minutes
S³ : 8 minutes

Donc, réaction banale de sujet sensible

29 Avril 1955 : Urine : coproporphyrine : 3.50 mg/litre

28 Octobre 1955 : Sensitométrie au test adhésif : mêmes chiffres qu'en 1954

Injection d'hématoporphyrine à 2/10.000 dans les 3°, 6°, 10° orifice.

Les marques obtenus à 3 et 6 minutes sont à peine apparentes mais à 10 minutes il y a un érythème intense. La plage érythémateuse s'étale de 2 à 3 millimètres en dehors du cache. L'érythème et l'auréole débordante persistent le troisième jour, alors que les plages voisines sont éteintes. La pigmentation est tardive.

O B S E R V A T I O N 17

Monsieur TR... 60 ans, Chef de chantier.

8 Novembre 1955. Consulte pour une dermite bulleuse datant de l'été, siégeant à la face dorsale des deux mains. Il fait depuis trois mois des poussées incessantes de bulles sur les doigts et la nuque. Il présente des cicatrices atrophiques, des microkystes. Le sujet est éthylique.

Très légère pilosité malaire.

Pas de crises abdominales ni de troubles neuro-psy-chiques dans les antécédents.

Examen général : éthyλισme certain. Le foie déborde de quatre travers de doigt. Réflexes normaux.

Biopsie d'une bulle :

"Image compatible avec le diagnostic de porphyrie. Bulle sous-épidermique presque vide. Le plancher dermique est soulevé par des papilles. Une petite note discordante : la présence de petits infiltrats dans le derme superficiel".

Sensitométrie : La sensibilité aux ultra-violets est extrêmement faible, mais la peau du dos est pigmentée, ce qui peut l'expliquer.

Intra-dermo à l'hémato-porphyrine à 2/10.000 sur les 3°, 7°, 11° orifices.

Réaction nulle à 3 et 7 minutes.

Réaction franche à 11 minutes du type troisième degré, avec érythème débordant l'aire irradiée.

OBSERVATION 18

Monsieur Tr quarantaine

Lésion de lupus érythémateux du visage

Sensitométrie : S^1 = 1 minute
 S^2 = 2 minutes
 S^3 = 5-6 minutes

Injection d'hématoporphyrine sur les 2°, 5°, 8°, 10° orifices
réactions égales aux seuils

OBSERVATION 19

Madame M ... 55 ans, sans profession

25 Août 1955 : Héliodermatite évidente, intense, oedémateuse intéressant la face, le dos des mains et les avant-bras avec exfoliation. Début en Juin. Elle procède par poussées déclenchées par les moindres expositions solaires.

D'abord améliorée, puis aggravée par une crème au phénergan. Améliorée par une cure de nivaquine de 3, puis 2 comprimés de 10 centigrammes par jour, mais rechute fin septembre après une longue exposition au soleil.

Porphyrinurie : 50 gamma de coproporphyrine
Uroporphyrine : néant

Sensitométrie : S^1 : 2 minutes
 S^2 : 4 minutes
Pas de S^3 même à 12 minutes

Injectons dermiques d'hématoporphyrine à 2/10.000 dans les 2°, 5°, 8° et 11° orifices du test puis irradiation.

Un témoin non irradié : aucune réaction.

Lecture le surlendemain :

à 2 minutes : tache du premier degré franche, plus intense que la marque voisine, irradiée 3 minutes.

à 5 minutes : érythème oedémateux et halo

à 8 minutes : saillie oedémateuse de 8 millimètres (le diamètre du trou est de 6 mm)

à 11 minutes : Réaction un peu plus intense.

Test revu le 11 Octobre :

Les marques sont pigmentées, encore bien apparentes avec le contraste des plages injectées, fortement pigmentées sur 6 à 8 mm et des plages non injectées en voie d'effacement.

———— O B S E R V A T I O N 20 ————

Monsieur S ... 52 ans, Chauffeur

Diagnostic : Porphyrie cutanée de l'adulte.

Consulte le 25 Août 1955 : Il présente depuis trois jours une éruption bulleuse sur le dos des mains. A eu une poussée semblable il y a deux ans. Présente actuellement trois bulles : l'une allongée dans la commissure interdigitale du 4^e espace gauche, les deux autres au niveau de l'articulation métacarpo-phalangienne de l'index gauche. Par ailleurs, quelques microkystes et macules atrophiques.

Examen : Rien à signaler . Pas de gros foie

Test hépatiques normaux

Porphyrinurie : 6 milligrammes par litre d'uroporphyrine

Biopsie : "Bulle sous-épidermique sans contenu inflammatoire. Le plancher dermique est soulevé par les papilles, qui font hernie dans la cavité bulleuse. Pas d'inflammation sous-jacente mais élastose diffuse. Donc porphyrie."

Sensitométrie : S^1 : 1 minute
 S^2 : 2 minutes
 S^3 : non apparent à 12 minutes

Donc S^1 bas, S^2 en rapport avec le seuil, S^3 très haut. Réaction banale au cours des sensibilités solaires étudiées à la vapeur de mercure

Injectons intra-dermiques d'hématoporphyrine à 2 p.10.000 dans les 1°, 3°, 5°, 7°, 9° et 11° orifices du test. Après irradiations, les réactions sont anormales, violentes, croissant avec le temps d'irradiation.

Au lieu des taches érythémateuses de 6 mm de teinte rose, des marques témoin, on a une papule cyanique oedémateuse qui, pour 11 minutes, atteint un diamètre de 8 mm et est entourée d'une aréole érythémateuse de 18 mm de diamètre.

Deux mois après cette épreuve le test reste apparent, les marques irradiées non injectées sous forme de taches grises de 6 mm de diamètre presque effacées; les plages injectées, au contraire, sont fortement pigmentées d'un diamètre de 6mm à 8 mm.

CONCLUSION

La solution décimale d'hématoporphyrine à 2 pour 1.000 est donc la seule à employer. Il convient d'explorer la sensibilité des sujets en faisant varier les temps d'exposition. Dans les conditions où nous nous sommes placés (lampe mercure GALLOIS S 500; distance 40 cm) le seuil érythème normal se situe entre moins d'une minute et 3 minutes. Le seuil du second degré s'obtient pour une dose double. Le seuil du troisième degré pour une dose quintuple. Les sujets atteints de lucite solaire ont habituellement un seuil du 1er degré bas et un seuil du second degré et surtout du 3° degré très élevé.

Après injection d'hématoporphyrine à 2 pour 10.000 et irradiation :

1° - La lecture après 24 heures montre généralement sur les plages injectées une réaction comparable à celles non injectées, mais tout se passe comme si elles avaient été irradiées 2 minutes de plus. Parfois, les seuils S1 et S2 sont franchement abaissés de moitié.

2° - Nous avons observé des réactions anormales de deux types :

Ⓐ Une réaction anormale sous l'influence d'une irradiation intense.

Le témoin est négatif.

Le test irradié au 1^{er} et 2° degré : réaction banale, mais pour une dose du 3° degré, la

réaction est très forte. La plage érythémateuse s'étale en dehors du cache de quelques millimètres. Le'érythème persiste encore le troisième jour alors que les plages voisines sont éteintes. La pigmentation tardive déborde les limites du cache.

Ce type de sensibilisation nette à seuil élevé déjà relaté par HAROLD BLUM, nous l'avons remarqué dans deux cas de Porphyries bulleuses. (Observations 16 et 17)

ⓑ

Une forte réaction franchement anormale. Le témoin est négatif.

Les plages irradiées répondent par des réactions intenses et d'intensité croissante avec le temps d'exposition. Ceci dès les premières minutes. La rougeur persiste plusieurs jours, déborde les limites du cache. La pigmentation est plus facile que sur les plages voisines, elle persiste et permet de lire le test plusieurs semaines après.

Nous avons observé ce type :

- dans une porphyrie bulleuse (Obs.20)
- dans une lucite solaire à porphyrinurie normale

(Observation 19)

DISCUSSION

Il existe des cas de réaction cutanée anormale à la lumière de la lampe à mercure après injection dermique d'hématoporphyrine. Ces sujets ne sont anormalement sensibles ni à l'injection seule, ni au test actinique. Trois de nos patients étaient atteints de porphyrie bulleuse, un de lucite simple.

Nous estimons pouvoir faire entrer ces cas dans le cadre des syndromes allergiques, le seuil de la réaction étant variable selon les sujets. Il est évident qu'un porphyrique pourra réagir au soleil même si son seuil réactionnel est un peu abaissé alors qu'un non porphyrique ne réagira que s'il a un seuil bas.

Quel est cet allergène ?

Nous ne pouvons le préciser de par notre expérimentation. En effet, la substance en cause est produite dans la peau par l'action primaire de la lumière sur les porphyrines en présence d'oxygène, mais nos essais sont faits avec une substance voisine des porphyrines de la peau.

Quelle est la longueur d'onde efficiente ?

La lampe à mercure donne un rayonnement efficient de 2.900 - 3.000 Å et 2.500-2.650 Å. Ces radiations n'ont aucun rapport avec le spectre d'absorption de l'hématoporphyrine. Sont-elles douées d'un effet photochimique qui, secondairement, agit sur l'hématoporphyrine ? Ou bien, si nos sujets étant très sensibles, les radiations de grande longueur d'onde (U.V.A.) émises en quantité minime suffisent pour donner l'érythème ?

Y-a-t-il allergie à une porphyrine cutanée transformée par la lumière ? Ou bien à un antigène tissulaire mis en évidence par le complexe catalytique (lumière plus photosensibilisateur), phénomène qui rejoindrait les actino-anaphylactoses de JANSION ? Rappelons que ce dernier n'avait réussi à reproduire d'eczéma solaire que moyennant l'association de trois facteurs :

ultra-violet + photocatalyseur + antigène. (23)

Vu les nombreuses causes de porphyries secondaires et différences de réactions individuelles dans les réactions solaires des porphyrines, il serait intéressant de déceler les rapports entre ces réactions et cette allergie possible.

CONCLUSIONS

- 1° - Nous avons étudié les réactions de la peau aux rayons ultra-violet après injection intra-dermique de Porphyrine.
- 2° - Il est admis par les auteurs les plus récents :
 - a - Que les porphyrines ont un pouvoir photo-sensibilisateur équivalent vu la similitude de leurs spectres d'absorption dans l'ultra-violet long et le visible.
 - b - Que l'on est autorisé à expérimenter avec l'hématoporphyrine quoique cette substance ne figure pas dans les tissus humains.
 - c - Qu'après injection dermique, seule, l'irradiation aux ultra-violets longs (soleil ou arc) donne un érythème. La vapeur de mercure ne donne qu'à doses très élevées une plage érythémateuse plus intense qu'à la périphérie de la zone injectée.
- 3° - Nous avons fait des injections intra-dermiques d'une solution de bichlorhydrate d'hématoporphyrine à 2 p. 10.000
 - a - Comme témoin (injection non irradiée)
 - b - Nous avons injecté quelques plages du sensitomètre adhésif de HUERRE. Nos zones injectées sont donc soumises à des irradiations croissantes.
- 4° - Pour la plupart des sujets, au bout de 24 heures, existe une très légère augmentation de l'érythème par rapport aux plages voisines. Au bout de trois jours, nous ne pouvons distinguer les plages injectées des autres.
- 5° - Les réactions anormales peuvent prendre deux aspects :
 - a - Réaction anormale à de très grosses doses d'ultra-violet seulement (fait déjà connu) se traduisant par un érythème intense débordant

les limites du cache. Aux petites doses, réaction comme précédemment.

b - Réaction anormale même aux petites doses. Erythème intense, oedème, extension de l'érythème qui déborde les limites du cache. Prolongation de la durée de l'érythème, après effacement des plages témoins. Pigmentation intense, précoce, durable.

Le témoin est négatif.

L'intensité des réactions croît avec le temps d'irradiation.

Nous concluons à une allergie cutanée à la substance créée dans l'épiderme par l'irradiation des porphyrines.

6° - Ce fait a été observé dans un cas de porphyrine bulleuse et dans un cas de lucite à porphyrinurie normale.

On pourrait admettre que, chez certains sujets, une photo-sensibilisation par la porphyrine peut être assurée par un processus allergique.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie
de PARIS :

J. S A R R A I L H

Le Doyen de la FACULTE de MEDECINE
de PARIS :

Léon BINET

Le Président de la THESE :

R. D E G O S

BIBLIOGRAPHIE

- ① - H.BENARD, A.GAJDOS, M. GAJDOS TÖRÖK, Melle TISSIER
Physiopathologie des PORPHYRINES chez l'homme
(Sem. Hôp. PARIS. N°74, 1950 (Octobre))
- ② - H.BENARD, A.GAJDOS, M.GAJDOS TÖRÖK
Biochimie des PORPHYRINES
(Sem. Hôp. PARIS. N°1, Mars 1953)
- ③ - RIMINGTON (C.)
(Acta Med. Scand. 143, 161 et 177, - 1952.)
- ④ - R.DEGOS
Dermatologie, Editions FLAMMARION
(Editions FLAMMARION, P.393 - 1953)
- ⑤ - , BOLGERT (M.), LE SOURD (M.) et CANIVET (J.)
(Sem. Hôp. PARIS, 14 Mai 1953)
- ⑥ - LAVIELLE, BORDEAUX, Thèse 1952-1953, N°240
Trois cas de PORPHYRIES cutanées à début tardif
- ⑦ - LEPINE, Thèse dactylo. PARIS 1955, N°362
- ⑧ - MARCERON
Contribution à l'étude de la photosensibilisation
par les solutions fluorescentes,
Thèse PARIS, 1955



- ⑨ - JAUSION (H.)
Les maladies à la lumière et leur traitement
Editions MASSON, 1953, p.68.
- ⑩ - GUILLAUME (A.C.)
Sensibilité et sensibilisation aux rayons lumineux
(Bull. Méd. N°20, 21, 22 Déc.
5, 12, 19 Mai 1926)
- ⑪ - HAUSSMANN et KRUMPEL
Über die Absorption des PORPHYRINES im ultra violet
BIOCHEM. ZEITSCHR. 1927. Cl. XXXVI, p.203
- ⑫ - CLAR and HAUROWITZ
Die Konstitution des PORPHYRINES
Ber. Deutsch. Chem. Gesell. 1923 LXVI (p.331)
- ⑬ - BACHEM et REED
The Penetration of light through human skin
(Amer. Journ. Physiol. 1931, XCVII, p.86)
- ⑭ - HAUSSMANN
Action sensibilisante de l'hématoporphyrine
Biochem Zt. 1910, t.30, p.276.
- ⑮ - MEYER BETZ
Untersuchungen über die biologische photodynamische
Wirkung des Hämatoporphyrines.
Deutsch. Arch. Klin Med. 1913 CXXII, p.476



- ①6 - RASK et HOWELL
(Am. J. Physiol. 84, 363, 1928)
- ①7 - HAROLD BLUM et NELLO PACE
Studies of photosensitization by PORPHYRINE.
(British Journ. of Dermat. and Syph.
Nov. 1937, vol.XLIX p.465-485)
- ①8 - H. BLUM et TEMPLETON
Sequel to treatement inth Photodyn.
(The Journ. of the Am. Med. Association, February 13,
1937, Vol.108 p.548 and 549)
- ①9 - H. BLUM, W.G. WATROUS, J. WEST
On the mechanism of photosensitization in man
(The Amer. J. of Physiol. Vol.113 N°2 Oct.1935 p.350)
- ②0 - J. THOMAS
Contribution à l'étude des Porphyrines en Biologie
et en Pathologie
Bull. Soc. Chimie Biol. 1938, Tome 20 p.471-493;
635-671; 878-891; 1058-1078.
- ②1 - J. MEYER et PRUCHON
Allergométrie dermique
Presse Médicale, 26/XII/53, N°83
- ②2 - J. MEYER
Exploration actinique de la peau
Journées int. de la Lumière, PARIS, Sept.1951,p.25

(23)

- JAUSION

Maladies à la lumière, p.159 à 170

(24)

- JAUSION

Le Métabolisme des PORPHYRINES et leur rôle en
pathologie

(Soc. Franç. Dermatologie, Mars 1941, p.256-297

- LACCASAGNE A.

Cancers produits par les rayonnements électro-
magnétiques, 1945, Edit. HERMANN.

TABLE

(27)

Table 1. The results of the survey of the

TABLE

(28)

Table 2. The results of the survey of the

TABLE

Table 3. The results of the survey of the

